

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-82147

(43)公開日 平成7年(1995)3月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/405	A B E	9454-4C		
9/06	H			
47/08	J			

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平5-252197

(22)出願日 平成5年(1993)9月14日

(71)出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(72)発明者 柳川 明

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(74)代理人 弁理士 池浦 敏明 (外1名)

(54)【発明の名称】 インドメタシンファルネシル含有外用剤

(57)【要約】

【目的】 経時劣化の防止された保存安定性にすぐれたインドメタシンファルネシル含有外用剤を提供する。

【構成】 インドメタシンファルネシルと、油性物質と、界面活性剤を含有する外用剤において、安定化剤として2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンを含有することを特徴とする外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インドメタシンファルネシルと、油性物質と、界面活性剤を含有する外用剤において、安定化剤として2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンを含むことを特徴とする外用剤。

【請求項2】 低級アルコール及び／又はアカルノールアミンを含む請求項1の外用剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、インドメタシンファルネシルを含有する外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】非ステロイド系の抗炎症剤として、インドメタシンが古くから知られている。しかし、このものは、すぐれた抗炎症作用を有するにもかかわらず、消化管、腎障害等の重篤な副作用を示すため、その使用には大きな困難が伴った。インドメタシンの持つこのような副作用を軽減させた化合物として、インドメタシンのカルボキシル基にファルネソールをエステル結合したインドメタシンファルネシルが提案されている（特公平2-47463号）。しかし、このようなインドメタシンファルネシルを、経口や注射等の全身投与法によって人体に多量投与することには、依然として副作用の問題を生じる。一方、薬物を病巣に特異的に送り込むドラッグデリバリーシステム（DDS）の1つに薬物を外用剤の形態にして、皮膚や粘膜を通してその病巣に送り込む方法が知られている。従って、前記インドメタシンファルネシルについても、これを外用剤の形態にしてその炎症を生じている患部に皮膚や粘膜を介して選択的に送り込むことは非常に有利であることは明らかである。しかし、インドメタシンファルネシルは、外用剤の形態で長期間保存すると、そのインドメタシンファルネシルが経時劣化を生じ、その薬効がしだいに低下していくという問題を生じる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、経時劣化の防止された保存安定性にすぐれたインドメタシンファルネシル含有外用剤を提供することをその課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。即ち、本発明によれば、インドメタシンファルネシルと、油性物質と、界面活性剤を含有する外用剤において、安定化剤として2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンを含むことを特徴とする外用剤が提供される。

【0005】本発明のインドメタシンファルネシル含有外用剤（以下、単に外用剤とも言う）において、その薬効物質として用いるインドメタシンファルネシル（以下、単に薬効物質とも言う）は、常温液状のものである

から、このものは特に有機液体に溶解させる必要はないが、必要に応じ、それに相溶性を示す有機液体に溶解させて溶液として使用することもできる。この場合の有機液体としては、脂肪族アルコール、テルペンアルコール、脂肪酸エステル、N-アルキルピロリドン、N, N-ジアルキルアセトアミド、多価アルコールの部分エステル、多価アルコールの部分エステルのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物、アルキレングリコールモノアルキルエーテル、ジアルキルイミダゾリジン、ジアルキルスルホキシド等が挙げられる。また、HLB値が1～12の非イオン性界面は、前記有機液体として使用可能である。

【0006】前記した脂肪族アルコールには、一価アルコール及び多価アルコールが包含される。このようなアルコールには、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、オクチルアルコール、デシルアルコール、2-オクチルドデカノール等の一価アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、イソプレングリコール等のアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールの他、グリセリン、ソルビット、ソルビタン、マンニット等が挙げられる。テルペンアルコールとしては、ファルネソールや、フィトール、パチュリアルアルコール等が挙げられる。

【0007】脂肪酸エステルとしては、エチルミリステート、イソプロピルミリステート、イソトリデシルミリステート、イソプロピルラウレート、イソプロピルカプリレート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルブチレート、アミルブチレート、オクチルブチレート等の一価脂肪酸エステル、コハク酸ジエチル、コハク酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソオクチル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジデシル、アジピン酸デシルイソオクチル、アゼライン酸ジエチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジブチル、セバシン酸ジオクチル等の二価脂肪酸エステルが挙げられる。

【0008】N-アルキルピロリドンとしては、N-メチルピロリドン、N-オクチルピロリドン、N-ドデシルピロリドン等が挙げられ、N, N-ジアルキルアセトアミドとしては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジオクチルアセトアミド等が挙げられ、ジアルキルスルホキシドとしては、ジメチルスルホキシド、ジオクチルスルホキシド等が挙げられ、炭酸アルキレンとしては、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン等が挙げられる。多価アルコールの部分エステルとしては、前記したような多価アルコールの高級脂肪族カルボン酸のモノエステル、例えばグリセリンのモノステアリン酸エステル、グリセリンのモノベヘン酸エステル、ポリエチレングリコ

ールのモノステアリン酸エステル、プロピレングリコールのモノステアリン酸エステル、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノオレイン酸エステル、ソルビタンのモノラウリン酸エステル、ソルビタンのモノパルミチン酸エステル、ソルビタンのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノイソステアリン酸エステル等が挙げられる。

【0009】また、多価アルコールの部分エステルのアルキレンオキシド付加物としては、グリセリンのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物や、ポリエチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、プロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ポリプロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ソルビタンのモノ脂肪酸エステル(ラウリン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)のエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、バチルアルコールのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物等が挙げられる。一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物としては、ドデシルアルコールのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、グリセリンのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ソルビタンのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物等が挙げられる。アルキレングリコールモノアルコールエーテルとしては、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、エチレングリコールモノオクチルエーテル、イソプロピレングリコールモノメチルエーテル、イソブチレングリコールモノメチルエーテル、メチルブチレングリコールモノメチルエーテル等が挙げられる。

【0010】本発明の外用剤は、薬効物質とともに、油性物質、2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノン及び界面活性剤を必須成分として含有する。本発明で安定化剤として用いる2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンは、次の一般式で表わすことができる。

【化1】



前記式中、Rはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素数1～6の低級アルキル基を示す。油性物質は、常温で液状又は固体状を示す物質であり、脂肪酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、芳香族アルコール、リン酸エステル、高級脂肪酸トリグリセリド、高級脂肪

族アルコール、高級脂肪酸、テルペン、ワセリン、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、ミツロウ及びそれらの混合物等が包含される。前記脂肪酸エステルとしては、常温において液状ないし固体状の一価脂肪酸エステル及び多価脂肪酸エステルが用いられる。この脂肪酸エステルは、一般に、炭素数4～22、好ましくは炭素数8～18の程度の飽和又は不飽和の直鎖もしくは分岐状の一価又は多価脂肪酸の炭素数1～18程度の低級及び高級アルコールエステルであることができる。この脂肪酸エステルにおける脂肪酸成分としては、酪酸、乳酸、オクタン酸、インオクタン酸、ジメチルオクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、インステアリン酸、オレイン酸、ペヘン酸、アジピン酸、アゼライン酸、セバシン酸等を例示することができる。一方、アルコール成分としてはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、デカノール、ミリスチルアルコール、ドデカノール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ペヘニルアルコール等を例示することができる。好適な脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソドデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、インステアリン酸ヘキシルデシル、ステアリン酸ブチル、インオクタン酸セチル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、カプリン酸イソプロピル、乳酸ミリスチル、アジピン酸オレイル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソデシル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジベンジル、アジピン酸ジ(2-メトキシエチル)、セバシン酸ジチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル等が挙げられる。芳香族カルボン酸エステルとしては、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル等が挙げられる。リン酸エステルとしては、リン酸トリオレイル、リン酸トリドデシル、リン酸トリオクチル等が挙げられる。また、本発明においては、前記した多価アルコールの部分エステルやそのアルキレンオキシド付加物も油性物質として用いることができる。

【0011】高級脂肪酸トリグリセリドとしては、常温で液状ないし半固体状のもので、天然由来の動物質及び植物質のものを各種用いることができる。これらは一般に油脂と称されるもので工業的に広く入手可能である。多くの種類の植物油、牛脂、肝油、ラノリン、ラード等が挙げられるが、好適には植物油、特にオリーブ、椿油、大豆油、菜種油、コーン油、ひまし油、サフラワー油等を使用することができる。高級脂肪族アルコールとしては、セタノール、ステアリルアルコール、ペヘニルアルコール、ラノリンアルコール、ファルネソール等

が挙げられる。高級脂肪酸としては、オクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン、モンタン酸、エライジン酸等が挙げられる。

【0012】本発明においては、薬効物質の安定化剤として、2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンを用いる。本発明者は、インドメタシンフェルネシル含有外用剤の安定化剤の開発について種々研究を重ねたところ、2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンがすぐれた安定化作用を有することを見出した。

【0013】また、本発明の外用剤は、低級アルコール及び／又はアルカノールアミンを含有することが好ましい。低級アルコールとしては、エチルアルコールやイソプロピルアルコールを用いることができる。この低級アルコールは、薬効物質の皮膚吸収を促進させる。アルカノールアミンとしては、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジブタノールアミン、トリブタノールアミン等を用いることができる。このアルカノールアミンも薬効物質の皮膚吸収を促進させる。

【0014】さらに、本発明の外用剤には、二価アルコールを含有させることが好ましい。二価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、イソブチレングリコール等のアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールを挙げることができる。この二価アルコールは、油性物質に溶解ないし分散した薬効物質と水溶液との分散を均一化させる。

【0015】界面活性剤としては、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性及び両性の各種界面活性剤が使用可能であるが、皮膚に対する低刺激性の点から、非イオン性界面活性剤が有利に用いられる。非イオン性界面活性剤としては、エチレンオキシド系界面活性剤、ポリヒドロキシ系界面活性剤、高分子系界面活性剤等が包含される。エチレンオキシド系界面活性剤としては、例えば、高級アルコールのエチレンオキシド付加物、高級脂肪酸のエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールのエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミンのエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミドのエチレンオキシド付加物、多価アルコールのエチレンオキシド付加物、エチレンオキシド／プロピレンオキシドブロック共重合体等が挙げられる。ポリヒドロキシ系界面活性剤としては、例えば、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、エタノールアミンの脂肪酸アミド及びそれらのアルキレンオキシド付加物等が挙げられる。本発明においては、特に、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪

酸エステル、ポリオキシエチレングリセリンモノ脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレンモノ脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルコールエーテル等が有利に使用される。これらの界面活性剤は、単独又は混合物の形で用いられる。

【0016】本発明の外用剤において、薬効化合物の含有量は、0.1～20重量%、好ましくは2～10重量%である。油性物質の含有量は特に制約されず、所望する外用剤の性状に応じて適当な量を配合する。界面活性剤を配合する場合、その配合量は特に制約されず、所望される外用剤の性状に応じて適当な量を配合する。界面活性剤は、一般的には、外用剤が非エマルジョンタイプの場合、全外用剤中、5～50重量%、好ましくは20～45重量%であり、エマルジョンタイプの場合には、1～20重量%、好ましくは5～15重量%である。

【0017】2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンの含有量は、0.1～15重量%、好ましくは0.5～10重量%である。2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンは薬効物質の酸化を防止し、長期間にわたって安定化させる。

【0018】本発明において、その使用が好ましい低級アルコールの含有量は、5～60重量%、好ましくは8～50重量%である。また、その使用が同様に好ましいアルカノールアミン含有量は、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%である。さらに、その使用が同様に好ましい二価アルコールの含有量は、0.5～30重量%、好ましくは1～20重量%である。

【0019】本発明の外用剤は、必要に応じ、この種外用剤に慣用されている補助添加成分例えば、水、充填剤、増粘剤（高分子化合物）、着色剤、芳香剤、乳化安定剤、殺菌剤、防カビ剤等を含有することができる。充填剤としては、有機系及び無機系の微粉末が用いられる。この充填剤の粒径は、通常、0.1～20 μ m、好ましくは0.5～10 μ mである。充填剤の好適な例としては、シリカ、アルミナ、チタニア、樹脂粉末、ケイ酸塩粉末、クレイ粉末、セピオライト粉末、モンモリロナイト粉末、含フッ素マイカ粉末、ヒドロキシプロピルセルロース粉末等が挙げられる。

【0020】本発明の外用剤は、軟膏やクリーム、ローション等の各種の形態において適用され、その製品の形態に応じて、その組成を適当に調節する。本発明の外用剤を非エマルジョンタイプの軟膏状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) 薬効物質

0.1～20重量%、好ましくは3～10重量%

(2) 有機液体

0～40重量%、好ましくは2～20重量%

(3) 油性物質

20～80重量%、好ましくは20～60重量%

(4) 2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノン

0.1～1.5重量%、好ましくは0.5～1.0重量%

(5) 界面活性剤

20～80重量%、好ましくは40～70重量%

(6) アルコール（低級アルコール、アルカノールアミン、二価アルコールを含む）

0～50重量%、好ましくは5～40重量%

(7) 充填剤

0～1.5重量%、好ましくは5～1.0重量%

(8) 精製水

0～1.0重量%、好ましくは1～5重量%

【0021】前記非エマルジョンタイプの軟膏状混合物からなる外用剤において、油性物質としては、固体状油性物質又は固体状油性物質と液体状油性物質との混合物が用いられる。この外用剤の場合は常温固体状の界面活性剤及び／又は油性物質を20～80重量%、好ましくは40～70重量%程度含有させることが必要である。この場合の固体状油性物質としては、前記した各種の油性物質が挙げられる。また、固体状界面活性剤としては、モノステアリン酸POE（5）グリセリル、モノステアリン酸POE（15）グリセリル、モノステアリン酸POE（40）グリセリル等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸テトラグリセリル、トリスステアリン酸テトラグリセリル、トリオレイン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル、モノミリスチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸ジグリセリル等のグリセリン脂肪酸エステル、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリスステアリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル、トリスステアリン酸POE（20）ソルビタン等のポリオキシエチレンソルビタン、ヘキサステアリン酸POE（6）ソルビット等のポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、モノステアリン酸PEG（4EO）、ジステアリン酸ポリエチレングリコール等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、POE（80）硬化ヒマシ油、POE（100）硬化ヒマシ油等のポリエチレン硬化ヒマシ油、POE（2）セチルエーテル、POE（5）ベヘニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、POE（30）フィトステロール等のポリオキシエチレンフィトステロール、POE（25）フィスタノール等のポリオキシエチレンフィトスタノール、POE（20）POP（8）セチルエーテル、POE（20）POP（6）デシルテトラデシルエーテル等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、POE（30）オクチルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、POE（40）ラノリンアルコール、POE（10）ラノリンアルコール等のポリオキシエチレンラノリンアルコール、POE（6）ソルビットミツロウ、POE（20）ソルビットミツロウ等のポリオキシエチレン

ミツロウ誘導体、ジPOE（8）アルキルエーテルリン酸等のポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸等が挙げられる。なお、これらの固体状界面活性剤は、いずれも油性物質として兼用することができる。前記外用剤は、薬効物質又はその有機液体溶液と、2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンと、加熱溶融させた油性物質と、界面活性剤と、アルコールを混合し、次いで、必要に応じて、充填剤を添加し、均一に混合し、放冷することにより調製することができる。

【0022】本発明の外用剤をエマルジョンタイプの軟膏状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) 薬効物質

0.1～2.0重量%、好ましくは3～1.0重量%

(2) 有機液体

0～4.0重量%、好ましくは2～2.0重量%

(3) 油性物質

6.0～9.0重量%、好ましくは7.5～8.5重量%

(4) 2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノン

0.1～1.5重量%、好ましくは0.5～1.0重量%

(5) 界面活性剤

1～2.0重量%、好ましくは2～1.0重量%

(6) アルコール（低級アルコール、アルカノールアミン及び／又は二価アルコールを含む）

0～5.0重量%、好ましくは5～4.0重量%

(7) 充填剤

0～1.5重量%、好ましくは5～1.0重量%

(8) 精製水

0～1.0重量%、好ましくは1～5重量%

【0023】前記外用剤において、油性物質としては、常温で固体状のもの又は常温で固体状のものと常温で液体状のものととの混合物が用いられる。界面活性剤としては、HLBが8～15、好ましくは9～12のものが用いられる。前記外用剤は、薬効物質又はその有機液体溶液Aを、約60℃以上の加温下、2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノンと油性物質と界面活性剤とアルコールとの混合液B中に攪拌下で徐々に添加し、必要に応じて充填剤を混合し、得られた混合物を放冷することにより調製することができる。

【0024】本発明の外用剤をエマルジョンタイプのクリーム状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) 薬効物質

0.1～2.0重量%、好ましくは3～1.0重量%

(2) 有機液体

0～4.0重量%、好ましくは2～2.0重量%

(3) 油性物質

2～5.0重量%、好ましくは1.0～4.0重量%

(4) 2-ヒドロキシ-4-アルコキシベンゾフェノン

0.1～1.5重量%、好ましくは0.5～1.0重量%

(5) 界面活性剤

10～35重量%、好ましくは15～30重量%

(6) アルコール(低級アルコール、アルカノールアミン及び/又は二価アルコールを含む)

0～50重量%、好ましくは5～40重量%

(7) 増粘剤(水溶性高分子)

0.1～5重量%、好ましくは0.2～2重量%

(8) 精製水

30～75重量%、好ましくは40～60重量%

(9) 充填剤

0～10重量%、好ましくは1～5重量%

【0025】前記の外用剤を製造するには、前記成分

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)を加温下で混合して液状混合物Aを作る。次に、混合物Aを、加温下において、攪拌下、成分(6)、(7)及び(8)の混合物Bに徐々に加えた後、成分(9)を添加混合して冷却する。この場合の外用剤は、油/水型及び水/油型のエマルジョンであることができる。油/水型の場合、界面活性剤としては、HLB9～18を有する界面活性剤が好ましく使用され、水/油型の場合、HLB2～8を有する界面活性剤が好ましく使用される。油性物質としては常温で固体状のもの又は常温で固体状のものと常温で液体状のものの混合物が用いられる。増粘剤としては、水溶性高分子、例えば、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ソーダ、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キトサン、ポリビニルアルコール、テンピングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

【0026】前記のクリーム状混合物からなる外用剤を好ましく製造するには、成分(1)の薬効物質又はこれを成分(2)の有機液体溶液に溶解させた溶液を、成分(4)の安定化剤と成分(3)の固体状油性物質と成分(5)の固体状界面活性剤の熱溶解混合物に添加混合した後、この混合物Aに成分(1)の薬効物質又はその有機液体溶液と成分(6)のアルコールからなる混合液を添加混合する。これらの混合工程においては、常温で固体状の油性物質と常温で固体状の界面活性剤の温度を、それらの物質の融点以上の温度に保持し、それらの物質が固体として析出しないように注意する。次に、前記のようにして得られた混合液に、成分(7)の増粘剤及び成分(8)の水を添加混合し、成分(9)の充填剤を添加混合した後、冷却する。この場合、必要に応じて用いる成分(7)の増粘剤は成分(8)の水の添加後に添加するのが好ましいが、成分(8)の水にあらかじめ溶解させて、水と同時に添加することができる。また、成分(8)の水には他の水溶性物質、例えば、尿素や多価アルコールをあらかじめ溶解させることもできる。尿素の添加量は、全外用剤中、5～20重量%、好ましくは5～10重量%の範囲にするのがよい。

【0027】本発明の外用剤の投与に当っては、外用剤を直接的に1日数回例えば1～3回患部に塗布するか、あるいはパッチ、プラスター、パップ等の形態に加工し、これを同様に1日数回患部に適用することができる。適用回数は該当する疾患の重篤度により適宜増減することができる。

【0028】

【発明の効果】本発明の外用剤は、それに含まれる薬効物質が安全性の高いものであり、しかも有機液体又は有機固体中に溶解して存在するため、起炎性を示さず、すぐれた皮膚吸収性ないし粘膜吸収性を有し、高い治療効果を示す。また、本発明の外用剤は、全身投与ではなく、疾患部位に投与するものであることから、皮膚刺激や発赤、かゆみ等の副作用を生じることなく、安全に投与することができる。本発明の外用剤は、その薬効物質の作用により、すぐれた抗炎症作用を示す。本発明の外用剤は、このような抗炎症作用に基づき、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、通風性関節炎等の各種関節炎症の治療薬として有利に適用される。本発明の外用剤は、軟膏、コールドクリーム、バニシングクリーム、乳液ローション、溶液ローション、貼布剤等の各種の形態で用いることができる。本発明の外用剤は、インドメタシンフェルネシルに対する2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンのすぐれた安定化効果により、長期間にわたっての保存の後でもすぐれた薬効を示すものである。

【0029】

【実施例】次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

【0030】実施例1(クリームAの調製)

インドメタシンフェルネシル50g、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾン(オキシベンゾン)5g、オリーブ油100g、エタノール100g、ミリスチン酸イソプロピル30g、ミリスチン酸イソトリデシル60g、ベヘニルアルコール30g、スクワレン50g、セバシン酸ジエチル20g、ステアリン酸50g、鯨口ウ20g、モノステアリン酸ポリオキシエチレン(5)グリセリル40g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(MYS-40)20g、モノステアリン酸ソルビタン(SS-10)10gからなる混合物を82℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする(A液)。これとは別に、ジイソプロパノールアミン10g、プロピレングリコール20g、イソプレングリコール10g、パラアミノ安息香酸プロピルエステル1g、パラアミノ安息香酸メチルエステル1gを約370mlの精製水に加え、80℃に加温して均一に分散させる(B液)。B液を80℃に維持し、激しく攪拌しながらA液を少しずつ加えて乳化させる。全体を放冷して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

【0031】実施例2(クリームBの調製)

インドメタシンフェルネシル50g、2-ヒドロキシ-

4-メトキシベンゾフェノン5g、エタノール100g、ミリスチン酸イソプロピル30g、ポリエチレングリコール（分子量400）100g、ミリスチン酸イソトリデシル60g、ベヘニルアルコール30g、鯨口ウ50g、ステアリン酸50g、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（5）グリセリル20g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール20g、モノステアリン酸ソルビタン20gからなる混合物を82℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする（A液）。これとは別に、ジイソプロパノールアミン10g、カルボキシビニルポリマー10g、イソプレングリコール10g、プロピレングリコール20g、パラアミノ安息香酸プロピル1g、パラアミノ安息香酸メチル1gを約410mlの精製水に加え、80℃に加温して均一に分散させる（B液）。B液を80℃に維持し、激しく攪拌しながらA液を少しずつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、全体を放冷して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

【0032】実施例3（軟膏）

インドメタシンファルネシル50g、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン5g、エタノール500g、ミリスチン酸スソトリデシル30g、セバシン酸ジエチル40g、ポリエチレングリコール（分子量400）120gからなる混合物を加温して全体を均一の溶液とする（A液）。これとは別に、ジイソプロパノールアミン5g、ブチレングリコール30g、カルボキシビニルポリマー15g、パラアミノ安息香酸メチルエステル1g、パラアミノ安息香酸メチルエステル1gを約195mlの精製水に加え、加温下で均一に混合する（B液）。次に、B液に攪拌下でA液を少しずつ加えて乳化させ、軟膏を得る。

【0033】実施例4（ゲル状軟膏）

インドメタシンファルネシル50g、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン5g、エタノール400g、ポリエチレングリコール140g、ミリスチン酸イソトリデシル30g、ポリエチレングリコール（分子量4000）10g、セバシン酸ジエチル50、モノステ

アリン酸ポリエチレングリコール20g、ポリオキシエチレンラウリルエーテル2g及びプロピルパラベン1gを加温して全体を均一の溶液とする（A液）。これとは別に、トリイソプロパノールアミン6g、カルボキシビニルポリマー12g、ヒドロキシプロピルセルロース10g、メチルパラベン1g、水21.3gを均一に混合した（B液）。次に、B液に攪拌下でA液を徐々に加えて透明ゲル状の軟膏を得た。

【0034】実施例5

本発明の外用剤の保存安定性を調べるために、以下に示す保存安定性試験を行った。

（保存安定性試験）試料外用剤を、軟膏チューブに入れ、密封状態にして、温度40℃、湿度75%RHの条件下で6カ月間放置した後、試料中に含まれるインドメタシンファルネシルの残存率（%）を測定した。なお、インドメタシンファルネシルの残存率は以下のようにして測定した。

（インドメタシンファルネシル残存率の測定）前記保存安定性試験の試料をエタノールに溶解させて溶液とし、これを常法により高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析して、試料中に残存しているインドメタシンファルネシル量を測定した。以上の保存安定試験の結果を表1に示す。なお、表1に示した試料の内容は以下の通りである。

（1）試料A

実施例1に示したクリームA

（2）試料B

実施例3に示した軟膏

（3）試料C

実施例1に示したクリームAから、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン5gを除いたもの

（4）試料D

実施例3に示した軟膏から、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン5gを除いたもの

【0035】

【表1】

試料No.	インドメタシンファルネシル残存率(%)
A	96.4
B	98.9
C	52.3
D	62.4

【0036】実施例6

（症例1）67才の慢性関節リウマチに罹患した女性

の同意を得て、実施例1のインドメタシンファルネシル・クリームの有効性及び安定性薬効及び副作用を検討し

た。クリームは患部関節に1日に3～4回、患部1ヵ所あたり0.5～1.0gを塗布した。塗擦箇所は両手関節及びMP関節である。塗擦3～4日後でMP関節の腫脹は軽減し、同時にMP関節の関節可動域(range of motion: ROM)も改善し、指尖部が手掌につくようになった。他動運動痛、自発運動痛、圧痛も消失し、握力が著しく向上した。握力は治療前右が82mmHg、左が94mmHgであったものが、2週間後でそれぞれ102および112mmHgへと増加した。副作用はまったく認められなかった。

【0037】(症例2)57才7ヶ月の慢性関節リウマチに罹患した女性の同意を得て実施例1のインドメタシンフェナシルクリームの有効性及び安全性を試験した。クリームは患部関節に1日に3～4回、患部1ヵ所あたり0.5～1.0gを塗擦した。塗擦箇所は両手の手根中手関節(CM関節)、中手指節関節(MP関節)及び指節関節(IP関節)である。塗擦1～2日でMP関節の腫脹は改善し、同時に他動運動痛、自発運動痛、圧痛も消失した。握力は治療前右が210mmHgであったものが、治療2週間後で224mmHgに増加した。副作用はまったく認められなかった。

【0038】(症例3)66才9ヶ月の女性慢性関節リウマチ患者の同意を得て、実施例1のインドメタシンフェナシルクリームの有効性及び安全性を検討した。クリームは右手関節に1日に3～4回、患部1ヵ所あた

り0.5～1.0gを塗擦した。塗擦1～2日後に腫脹の軽減及び自発痛・圧痛の改善など明らかな効果が認められ、有効と判定された。治療2週間後では右手関節の熱感消失し、腫脹はかなり軽減した。また、慢性関節リウマチの指標である指の「朝のコワバリ」は治療前が起床60分後くらいまで持続したが、治療後には持続時間が40分くらいに短縮した。握力は治療前右が104、左が176mmHgであったものが、治療2週間後で右116及び左212mmHgに回復した。副作用はまったく認められなかった。

【0039】(症例4)60才3ヶ月の関節炎患者(男性)の同意を得て、実施例1のクリームの薬効及び安全性を検討した。軟膏は両手MP関節と右手2・3指のPIP関節に1日に3～4回、患部1ヵ所あたり0.5～1.0gを塗擦した。塗擦2週間後に右手の腫脹及び自発痛は著しく改善された。PIP関節のリングナンバー(関節の腫脹を測定するため指輪を使う、ナンバーが大きいほど腫脹度が強い)は、治療前の第2指が#21、第3指が#24から治療2週間後でそれぞれ#18と#22へと改善された。また、右手MP関節の腫脹度も軽減した。「朝のコワバリ」は治療前が起床60分後ほど持続したが、治療後には持続時間が5分くらいに短縮した。握力は治療前右が96、左が128mmHgであったものが、治療2週間後で右116及び左132mmHgに回復した。副作用はまったく認められなかった。